

# Spontaneously Hypertensive Rat, Stroke-prone Spontaneously Hypertensive Rat 及び Wistar Kyoto Rat の 24 時間血圧概日リズムの基礎的検討

根 岸 裕 子<sup>1</sup>, 川 上 浩 平<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup> 武庫川女子大学 薬学部, <sup>2</sup> 島根大学 医学部)

## Twenty-four-hour blood pressure in Spontaneously Hypertensive rats, Stroke-prone Spontaneously Hypertensive rats, and Wistar Kyoto rats

Hiroko Negishi<sup>1</sup>, Kohei Kawakami<sup>2</sup>

<sup>1</sup> School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University,  
Nishinomiya 663-8179

<sup>2</sup> Faculty of Medicine, Shimane University, Izumo, 693-8501

### Abstract

Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring has focused on the incidence of hypertension-related end organ damage. This study analyzed 24-hour blood pressure in normotensive Wistar Kyoto rats (WKY), spontaneously hypertensive rats (SHR), and stroke-prone SHR (SHRSP), which are used as a model of hypertension. Each rat at 12 weeks of age was used for 24-hour blood pressure monitoring for 7 days. This ambulatory blood pressure monitoring was conducted using a telemetry system. Twenty-four-hour systolic and diastolic blood pressures in SHRSP (n=5) were significantly higher than in SHR (n=5) and WKY (n=5), but the heart rate did not change among these strains. SHRSP showed the non-dipper phenomenon for 2 days. From these results, the circadian rhythm in 24-hour ambulatory blood pressure of SHRSP was different from those in SHR and WKY, possibly due to marked hypertension.

### 緒 言

ヒトの血圧は  $24 \pm 4$  時間の周期である概日リズムが認められており、外因性の生活リズムと内因性の体のリズムの両者に影響を受ける。狭義の日内変動は昼間血圧の平均値に対する夜間血圧の平均値の変化度で定義されている。また、ヒトにおける 24 時間血圧測定 (ABPM) による分析ガイドラインによると、ABPM では夜間血圧の情報に加え、短期変動、日内変動を、指標とすることができるとされている<sup>1)</sup>。通常の血圧日内変動が障害され昼間血圧よりも夜間血圧が高い状態や夜

間血圧が低下しない状態になると高血圧性臓器障害の進行や、脳の虚血性変化、心血管イベントリスク因子とされている尿中アルブミン排泄<sup>2)</sup>、左心室肥大<sup>3)</sup>、ABMP 上昇などが高率に認められ、また正常の血圧値であっても血圧日内変動が障害されると左室肥大が進行、求心性心肥大を合併する頻度が高いことも知られている<sup>4)</sup>。そのため近年、昼夜の血圧の差、日内変動の障害が血圧の高さとは独立して臓器障害やそして心血管イベントリスク上昇のメカニズムに関連することが示唆されており、報告されている。しかし、高血圧モデル動物である、Spontaneously-Hypertensive Rat

(SHR), stroke-prone SHR (SHRSP), その対照群である Wistar Kyoto (WKY)での 24 時間血圧の検討や報告は少ない. よって高血圧モデルである SHRSP と SHR, その対照群である WKY を本研究で使用した.

SHR は正常血圧ラットである WKY から分離され, 加齢に伴い高血圧を自然発症する本態性高血圧のモデル動物である. また, SHR は, 心肥大や脳血管障害, 心筋障害, 腎硬化症, 臓器における動脈壊死, インスリン抵抗性や脂質代謝異常を呈する場合もある<sup>5)</sup>. SHRSP は SHR から選択交配によって分離された近交系で, SHR と同様に加齢に伴い高血圧を自然発症する. SHR と比較するとその症状は重症であり, さらに脳卒中を自然発症する脳卒中易発症高血圧自然発症ラットである. また, SHRSP は脳卒中に加えて高血圧に関連した腎症, 心肥大, 動脈壊死も認められる. SHRSP, SHR の高血圧モデルラットと対照群の WKY の 24 時間血圧を, 血圧テレメトリー法を用いて測定し, 血圧変動および短期変動について基礎的分析を実施した.

## 方 法

血圧測定: 10 週齢雄性の SHRSP, SHR, WKY それぞれにプローブを腹部大動脈に留置し 12 週間後より 24 時間血圧をテレメトリー法(プライムテック社)により 10 分間隔で 7 日間測定を行った (Fig.1).

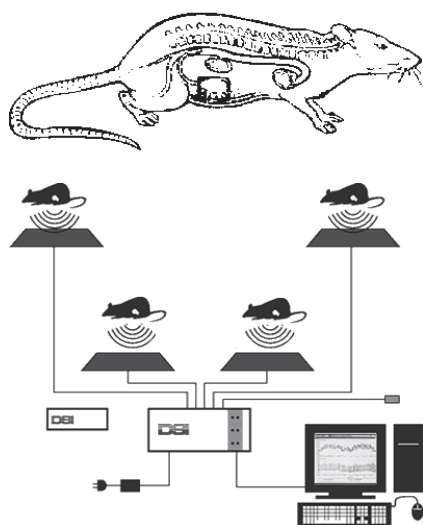


Figure 1 Ambulatory Blood Pressure Monitor system in rats

分析・統計処理: 12 週齢時に脈拍および昼間血圧(明時期), 夜間血圧(暗時期)の分析を行った. また, 実験データは Mean  $\pm$  SD で表し各データの比較は *t* 検定と ANOVA により有意差検定を行った.  $p < 0.05$  を統計学的に有意とした.

## 結 果

収縮期血圧(SBP), 拡張期血圧(DBP)及び脈拍(HR)を Fig.1 に示した. 12 週齢時において SHRSP 群は WKY 群と比較して明時期, 暗時期にかかわらず収縮期血圧, 拡張期血圧は測定した 7 日間常に有意に高値であった. また, SHR 群でも WKY 群に対して収縮期血圧, 拡張期血圧の値で常に有意な高値を示した. また脈拍では有意差はみられなかった.

SHRSP, SHR 及び WKY の血圧日内変動を Fig.3 に示した. WKY は夜間血圧(暗時期)と昼間血圧(明時期)の間で有意差が認められ規則的な変化が確認された. SHR 及び SHRSP はそれぞれ暗時期と明時期で差は認められたものの WKY と比較して正常な血圧日内変動である規則的な変化は確認されなかった. SHRSP, SHR 及び WKY の夜間と昼間血圧の 1 週間の変化率平均は  $2.7 \pm 3.1\%$ ,  $3.1 \pm 2.2\%$ ,  $4.0 \pm 0.9\%$  であり, 特に SHRSP は 7 日間の内 2 日間において昼間血圧が夜間血圧より高値(riser)が認められた (Fig.3A).

## 考 察

ヒトにおいて, 高血圧症により, 血圧日内変動性が障害されることは知られており, 脳血管障害や心疾患等様々な病態において, この変動性が消失あるいは逆転すると報告されている. 本研究において, 24 時間血圧測定の結果, ヒトと同じ様に WKY 及び SHR, SHRSP においても日内変動が観察された. WKY と比較して SHRSP と SHR, また SHR と比較して SHRSP では昼間及び夜間血圧はともに有意な高値を示したが, 脈拍数には差異は認められなかった.

日内変動について WKY は夜間血圧が昼間血圧よりも高い値を示した. SHR, SHRSP でも同様な傾向が認められたが, WKY ほど明確ではなく, 特に SHRSP では 2 日間昼間血圧が夜間血圧より高い, いわゆる riser を示した. これらの状態は

高血圧性臓器障害が進行している場合が多く、今後、24 時間尿中総タンパク、アルブミン等の測定により SHRSP における臓器障害の有無を検討したい。

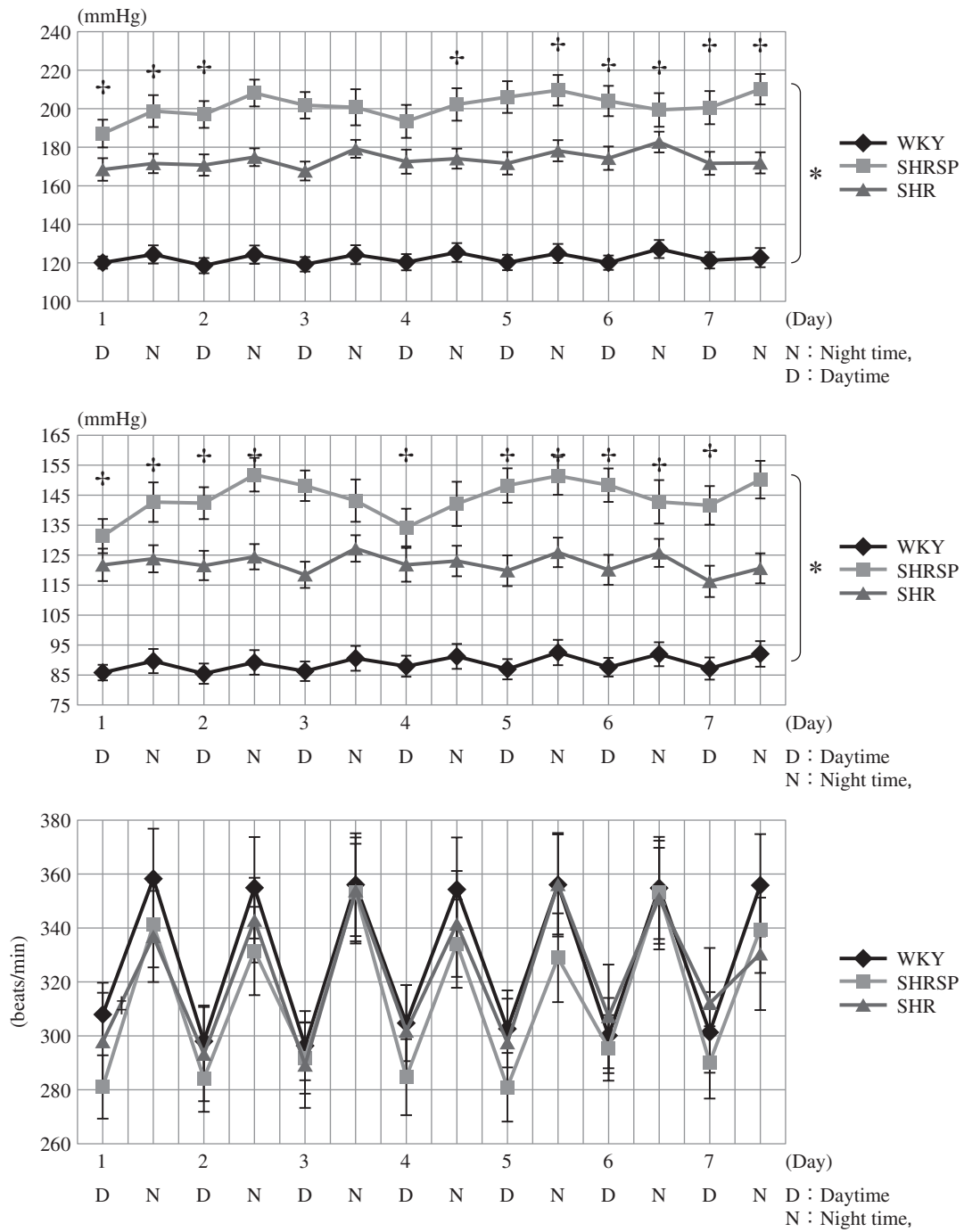
## 謝 辞

本研究を遂行するにあたり北口さつき院生及び教室の諸嬢に多大な協力を得ましたのでここに深謝致します。

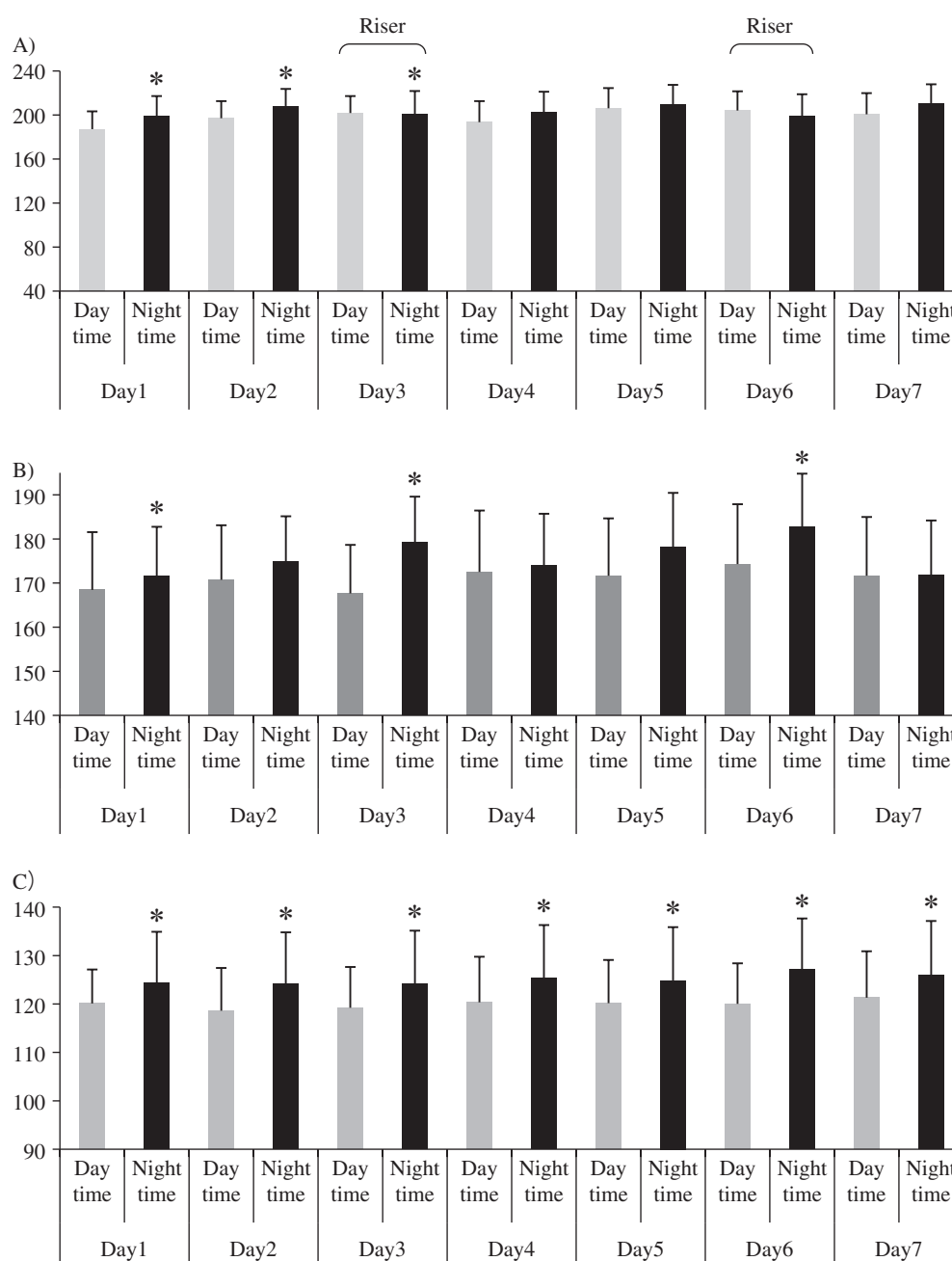
## 文 献

- 1) 島田和幸・今井潤他, 24 時間血圧計の使用 (ABPM) 基準に関するガイドライン
- 2) Tsioufis C, Antoniadis D, Stefanadis C, et al. Am J Hypertens. 15, pp600-604 (2002)
- 3) Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. J Hypertens. 2001; 19: 1539-1545
- 4) Hoshida S, Kario K, Hoshida Y, et al. Am J Hypertens. 2003; 16: 434-438
- 5) The National Bio Resource Project.  
[http://www.anim.med.kyoto-u.ac.jp/nbr/strains/Strains\\_list\\_jp.asp](http://www.anim.med.kyoto-u.ac.jp/nbr/strains/Strains_list_jp.asp)

受稿日      2016 年 9 月 19 日      受理日      2016 年 12 月 1 日



**Figure 2** 24-hour blood pressure and heart rate in SHRSP, SHR and WKY. Upper: 24 hour systolic blood pressure, Middle: 24-hour diastolic blood pressure, Down: 24-hour heart rate. + : $p<0.05$  from SHR, \* : $p<0.05$  from WKY.



**Figure 3** 24-hour systolic blood pressure in night and day time of SHRSP (A) , SHR (B) and WKY (C) .

\* : significant at  $<0.05$  vs. day time systolic blood pressure using paired t test.